

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE
SUR
L'ACTION PHYSIOLOGIQUE
DU
SULFATE DE SPARTÉINE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Et soutenue publiquement

LE LUNDI 12 JUILLET 1886, A 3 HEURES

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Charles GRIFFE

AIDE DE PHYSIOLOGIE — LAURÉAT DE LA FACULTÉ

Né à Bordeaux, le 15 juin 1862

NANCY

IMPRIMERIE LORRAINE, 5, RUE DU CROSNE

—
1886

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE
SUR
L'ACTION PHYSIOLOGIQUE
DU
SULFATE DE SPARTÉINE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Et soutenue publiquement

LE LUNDI 12 JUILLET 1886, A 3 HEURES

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Charles GRIFFE

AIDE DE PHYSIOLOGIE — LAURÉAT DE LA FACULTÉ

Né à Bordeaux, le 15 juin 1862

NANCY

IMPRIMERIE LORRAINE, 5, RUE DU CROSNE

—
1886

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Doyen : M. TOURDES O ✱.

Doyen honoraire : M. STOLTZ C ✱.

Professeurs honoraires : MM. STOLTZ C ✱, BACH ✱.

Médecine légale.....	M. TOURDES O ✱, professeur	
Thérapeutique	M. COZE ✱, professeur.	
Clinique interne.....	M. V. PARISOT ✱, profess.	
Clinique obstétricale et accouchements	M. HERRGOTT ✱, profess.	MM. ROUSSEL ✱, prof. adj. E. PAFISOT, id.
Pathologie générale et Patho- logie interne.....	M. HECHT, professeur.	M. DEMANGE ✱, prof. adj.
Physiologie.....	M. BEAUNIS ✱, professeur.	
Anatomie et Physiologie pathologiques.....	M. FELTZ ✱, professeur.	
Clinique interne.....	M. BERNHEIM, professeur.	
Clinique externe.....	M. GROSS, professeur.	
Physique.....	M. CHARPENTIER, profess.	
Anatomie descriptive.....	M. LALLEMENT, professeur.	
Hygiène.....	M. POINCARÉ ✱, professeur.	
Médecine opératoire.....	M. CHRÉTIEN, professeur.	
Clinique externe.....	M. HEYDENREICH, professeur	
Pathologie externe.....	M. WEISS, professeur ; M. BÉCHET, prof. adjoint.	
Chimie et Toxicologie.....	M. GARNIER, professeur.	
Botanique et Histoire natu- relle médicale.....	M. MACÉ, agrégé, chargé du cours.	
Histologie.....	M. BARABAN, id.	id.

AGRÉGÉS EN EXERCICE.

MM. SPILLMANN.
E. DEMANGE.
A. HERRGOTT.

MM. SCHMITT.
ROHMER.
BARABAN.

MM. BAGNERIS.
MACÉ.

M. BONNET, Secrétaire.

Examineurs de la Thèse :

M. Charpentier, président ; MM. Lallement, E. Demange, Schmitt.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MES SŒURS — A MON FRÈRE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BEAUNIS

HOMMAGE RESPECTUEUX DE SON PRÉPARATEUR

A MONSIEUR LE PROFESSEUR EMILE PARISOT

TÉMOIGNAGE DE RECONNAISSANCE

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHARPENTIER

INTRODUCTION

Dès que parut le travail de Laborde (novembre 1885) qui tendait à introduire dans le domaine thérapeutique un médicament cardiaque nouveau et donné comme héroïque, notre Maître, Monsieur le professeur Beaunis, nous conseilla de prendre comme sujet de notre thèse l'étude physiologique de la spartéine. Depuis, les recherches cliniques de G. Sée, dont on trouve les conclusions dans la thèse de Legris, ont semblé confirmer l'action médicamenteuse attribuée à cet alcaloïde sans que l'action physiologique fût en somme complètement élucidée. Alors que notre travail touchait à sa fin et que nous allions non sans hésitation livrer à la publicité bien restreinte pourtant de notre thèse inaugurale des résultats contradictoires à ceux obtenus dans les cliniques et les laboratoires de Paris, nous avons appris, par le *Lyon Médical*, que le docteur Garand avait fait paraître sa thèse sur l'action physiologique et thérapeutique du sulfate de spartéine et venait de jeter avant nous une note discordante dans le pieux accord qui réunissait physiologistes et cliniciens de la faculté de Paris.

Encore que notre autorité en matière physiologique soit bien petite, et sans nous croire suffisamment armé pour

trancher le débat qui s'engage, nous apportons nos résultats; nous les avons recueillis au fur et à mesure qu'ils se sont présentés; nous les avons enregistrés le plus souvent par la méthode graphique, afin que l'on ne pût nous accuser de prévention, et c'est non seulement d'après l'ensemble de nos observations, mais aussi d'après celles recueillies par nos devanciers et que nous rapprochons des nôtres à propos de chacun des points de notre travail, que nous tirerons nos conclusions.

Dernier venu de ceux qui ont étudié l'action physiologique de la spartéine, nous n'avons guère qu'à contrôler leurs travaux et à en faire la synthèse. Si parfois les faits ne nous permettent pas de conclure comme nos devanciers qui ont pour eux l'expérience que donnent de longues années passées dans les laboratoires, nous pouvons du moins protester de notre bonne foi, quitte à laisser incriminer notre habileté dans le maniement délicat des appareils qu'exige l'expérimentation physiologique.

Avant de commencer l'exposition de notre sujet, nous tenons à remercier notre Maître de la bienveillance qu'il n'a cessé de nous témoigner pendant le temps trop court que nous avons passé à son laboratoire. C'est grâce à ce que nous avons appris auprès de lui que nous avons pu mener à bonne fin notre premier travail que nous lui dédions comme témoignage de notre affectueuse reconnaissance.

DIVISION

Après avoir brièvement résumé les principaux caractères chimiques de la spartéine, nous donnerons un aperçu historique de la question au point de vue physiologique. Nous aborderons ensuite l'étude de l'alcaloïde, examinant d'abord son action générale sur l'organisme, puis son action sur les tissus, enfin son action sur les organes; et de l'ensemble des faits constatés, nous tirerons nos conclusions.

CHIMIE

En 1851, Stenhouse retire du genêt à balais un alcaloïde, auquel il donne le nom de spartéine en lui attribuant la formule $C^{48} H^{13} A_z$.

Plus tard, Mills reprit la détermination de cette formule et ses analyses le conduisirent à la doubler $C^{50} H^{16} A_z^2$. En même temps, il publia un nouveau procédé d'extraction aujourd'hui abandonné tout comme celui de Stenhouse.

En 1885, Houdé communiqua à la Société de biologie (21 novembre) un nouveau procédé qui avait servi à Duquesnel pour la préparation du sulfate employé par Laborde dans ses expériences. « Les feuilles et les rameaux du *spartium scoparum* ayant été réduits en poudre de moyenne grosseur sont lixivés méthodiquement dans l'appareil à déplacement par de l'alcool à 60° jusqu'à ce que le liquide qui s'écoule ne donne plus de précipité par l'iodure de potassium ioduré. Les liqueurs alcooliques filtrées et réunies sont distillées dans le vide à une faible température et le résidu est repris par une solution d'acide tartrique. On filtre de nouveau pour séparer une gelée d'un brun verdâtre principalement composée de chlorophylle et de spartéine. La solution acide après avoir été rendue alcaline, par l'addition de carbonate de potasse est agitée à plusieurs reprises avec 5 ou 6 fois son volume d'éther

qui enlève la totalité de l'alcaloïde. Afin de purifier le produit, l'éther est agité avec une nouvelle solution d'acide tartrique qui, neutralisée, cède la spartéine au véhicule éthéré et ainsi de suite ; on répète les manipulations jusqu'à ce qu'on obtienne une liqueur éthérée incolore ; par simple évaporation de celle-ci à l'abri de l'air et de la lumière, on recueille la spartéine à l'état de pureté.

Un kilogramme de plante a donné comme rendement trois grammes de principe actif.

La spartéine ainsi obtenue est un alcali liquide, incolore, plus dense que l'eau et privé d'oxygène. Elle bout à 287°. Son odeur est assez pénétrante et rappelle un peu celle de la pyridine ; elle possède une saveur très amère et brunit à l'air en prenant une consistance plus épaisse.

Elle est soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, insoluble dans la benzine et les huiles de pétrole. En présence de l'acide chlorhydrique, elle donne d'épaisses fumées blanches » (1).

Pour la discussion de sa formule de constitution, nous renvoyons aux traités spéciaux. Ces réactions sont celles des alcaloïdes et se rapprochent, d'après Eschner de Coninck, de celle de la nicotine et des dipyridines.

Combinée aux acides, la spartéine donne des sels dont le seul intéressant pour nous est le sulfate qui cristallise très facilement sous forme de gros rhomboédres, de couleur vert pâle, transparents et très solubles. C'est lui qui nous a servi pour nos expériences, il nous venait de chez Duquesnel qui garantit la pureté de son produit. Nous l'avons employé en solution aqueuse à 1 ou 2 0/0 administrée par voie hypodermique ou intraveineuse, afin de nous mettre autant que possible à l'abri des causes d'erreur tenant à des différences dans la quantité absorbée.

(1) Houdé. *Compte rendu de la Société de biologie* (21 nov. 1885).

HISTORIQUE

Mitchell, le premier, à l'instigation de Stenhouse qui venait de découvrir l'alcaloïde, fit quelques recherches physiologiques sur la spartéine au point de vue de l'action générale.

Scroff est cité par Laborde comme l'ayant essayée aussi ; nous n'avons pu nous procurer les travaux de ces deux auteurs.

Fick, en 1873, publie dans les archives de pathologie expérimentale de Klebs un travail sur la spartéine. Il arrive à ces conclusions : que la spartéine agit en diminuant l'activité cérébrale ; en exaltant puis paralysant le pouvoir réflexe de la moëlle ; en paralysant le nerf moteur et les centres modérateurs du cœur ; enfin, que l'animal succombe à l'arrêt des mouvements respiratoires, la respiration artificielle pouvant prolonger la vie de l'animal et même amener la survie.

De Rymon, en 1880, a pris comme sujet de sa thèse l'étude expérimentale sur la spartéine et son sulfate. Il examine comparativement l'action de la solution alcoolique de spartéine et de la solution aqueuse du sulfate administrées par voie stomacale ou en injections, soit sous-cutanées, soit intraveineuses. Il contredit Fick à propos de l'action topique qu'il dit nulle, les muscles et les nerfs restant excitables. La respiration deviendrait, d'après lui, de plus en plus lente et

superficielle ; les battements du cœur, d'abord accélérés, se ralentissent, puis finissent par ne plus donner qu'une ondulation insensible et par disparaître à leur tour quelque temps après la respiration. Il décrit bien, après Fick, l'action générale.

Laborde a découvert, probablement sans le travail de Fick, une prédominance de l'action de la spartéine sur le cœur. Le résultat de ses recherches, communiqué à la société de biologie, a été publié dans les archives de biologie (8^e série, Tome I, n° 40) et dans celles de physiologie (3^e série, VII).

Il conclut que « l'action prédominante et élective de la spartéine s'exerce sur le fonctionnement du cœur dont elle paraît à la fois augmenter l'intensité et la durée ou mieux la persistance des contractions » ; pour lui, cette action est d'origine centrale.

A l'excitation des pneumogastriques, il n'a trouvé avec des doses modérées aucune modification de leur excitabilité.

Legris étudie surtout l'action thérapeutique. Les quelques expériences physiologiques qu'il a faites lui permettraient de conclure à une rapide disparition de l'excito-motricité des pneumogastriques.

Garand conclut comme Fick à une paralysie du pneumogastrique, et rapproche l'action de la spartéine, sur les animaux à sang chaud, de celle de l'atropine ; pour lui, c'est un poison accélérateur du cœur des mammifères. Chez la grenouille, le ralentissement est accompagné d'une diminution de la tonicité du cœur, ce qui laisse supposer que l'action « porte soit sur la fibre musculaire cardiaque, soit sur le système accélérateur du cœur qu'il paralyse dans une certaine mesure ». Il n'a observé ni changement dans le calibre des capillaires, ni variation quantitative des urines.

ACTION GÉNÉRALE & DOSES

Mitchell cité par Fick, décrit ainsi l'action générale :
“ quelques gouttes de spartéine pure dissoute dans l'acide acétique furent données à un lapin et occasionnèrent aussitôt la plus grande animation et une sorte d'ivresse. Cette influence dura 5 à 6 heures et l'animal passa une grande partie de ce temps dans un état d'engourdissement dont il ne pouvait être tiré que difficilement. Une pareille dose donnée à un petit chien eut le même effet. — Plus tard, 4 grains de la base furent donnés à un gros lapin : l'animal montra au début l'excitation la plus sauvage, mais tomba bientôt dans un profond sommeil et mourut dans l'espace de trois heures, sans que de fortes convulsions se montrassent. ”

Fick, sur des mammifères, avec des doses de 5 à 7 centigrammes, trouve une augmentation du pouls et de la respiration en même temps que de la somnolence et de l'inertie ; les troubles durent environ d'une demi heure à une heure, puis tout rentre dans l'ordre. A la dose de 15 à 20 centigrammes il observe un état de somnolence, de la lenteur dans les mouvements, plus tard un trouble dans leur coordination ; accélération puis ralentissement de la respiration et

du pouls, enfin mort au milieu des convulsions. Pour lui l'arrêt de la respiration est dû à une paralysie du centre respiratoire, car les nerfs et les muscles de la respiration excités aussitôt après la mort « ne montrent aucun affaiblissement de leur excitabilité électrique. » Quelquefois il a vu survenir au moment de la mort des émissions d'urine et de matières fécales. L'administration du poison, même par voie hypodermique aurait amené quelques efforts de vomissements. Pas de dilatation de la pupille, si ce n'est un peu avant la mort.

De Rymon sépare nettement les deux phases décrites si exactement par Mitchell et par Fick, la première caractérisée par des tremblements, l'incoordination des mouvements et de la marche, l'augmentation des réflexes, des convulsions cloniques et toniques avec gêne de la respiration, accélération puis ralentissement avec affaiblissement du cœur. Dans la seconde phase, c'est l'affaissement graduel qui caractérise l'action du poison : plus d'excitabilité réflexe, l'animal est indifférent à tout, la respiration de plus en plus superficielle se ralentit puis s'arrête ; le cœur continue à diminuer le nombre de ses battements qui disparaissent à leur tour. A cette période nous trouvons des convulsions dues à l'asphyxie qui cause la mort. A l'autopsie le cœur arrêté en diastole est rempli, ainsi que les gros vaisseaux qui s'y abouchent, par des caillots noirs, comme dans tous les cas où la mort est due à un manque d'hématose ; les poumons sont congestionnés et présentent des ecchymoses sous-pleurales ; le cerveau et les méninges ont leurs vaisseaux dilatés et la pulpe cérébrale présente le piqueté de la congestion. Le foie et la rate sont aussi gorgés de sang, les reins et l'intestin n'offrent rien de particulier. L'urine prise dans la vessie renferme de l'alcaloïde.

Laborde, n'ayant guère étudié que l'action sur le cœur, ajoute peu de chose à la description des symptômes généraux donnée par les autres auteurs. Il fait toutefois remarquer que

chez la grenouille ce sont les symptômes de collapsus qui dominent la scène.

Voilà ce que l'on observe sur les animaux, mais les effets sont-ils identiques sur l'homme ? Legris, avec des doses de 20 à 25 centigrammes, n'a rien observé sur lui-même. Chez certains cardiaques, il a trouvé lorsque la dose dépassait 30 centigrammes, des phénomènes encéphalo-bulbaires et myélitiques tels que éblouissements, vertiges, céphalalgie, palpitations, sensation de pesanteur dans la poitrine, fourmillements dans les membres... phénomènes qui, d'ailleurs, disparaissaient dès qu'on arrêtait l'administration du médicament ou dès qu'on abaissait la dose.

Nous n'avons rien trouvé dans la thèse de Garand au point de vue où nous nous plaçons, probablement parce qu'il a employé des doses beaucoup plus faibles.

Nous avons essayé à jeun quelle était sur nous l'action de la spartéine. Une première fois, après absorption d'une dose de 20 centigrammes, nous n'avons noté que des nausées dues plutôt à la saveur désagréable de la solution qu'à une autre action, une accélération passagère du pouls qui, de 56 pulsations, monte graduellement pour arriver au bout d'une heure à 75 à la minute, puis retombe ensuite au chiffre normal.

Le lendemain, à jeun aussi, nous avons pris deux doses de 10 centigrammes et une de 20 centigrammes, en tout 40 centigrammes de spartéine. Le pouls a encore augmenté de fréquence ; de 60, le nombre des pulsations est monté à 70 à la minute ; la respiration s'est aussi accélérée ; les inspirations étaient plus profondes et plus pénibles, et réclamaient pour s'effectuer l'intervention de la volonté. Ce qui, chez nous, dominait la scène, c'était les phénomènes encéphalo-myélitiques énumérés par Legris ; sentiment de lourdeur dans la tête, mais sans céphalalgie, paresse de l'intelligence et de la volonté, sensation d'engourdissement dans les membres, en un mot torpeur générale. De plus, troubles du côté de la vision,

un peu de congestion des conjonctives, difficulté dans l'accommodation sans dilatation pupillaire, sensation d'éblouissement en voulant fixer un objet.

Une troisième fois, en prenant dans les mêmes conditions 40 centigrammes en une dose, nous avons noté absolument les mêmes symptômes peut-être un peu plus prononcés ; la lourdeur de tête, avec sensation de chaleur et rougeur à la face, et la paresse des membres inférieurs nous ont semblé augmenter. Le tracé sphymographique, pris avec l'appareil de Marey laissé en place pendant plus d'une heure après l'absorption de l'alcaloïde, ne nous a donné aucun résultat qui permette de conclure à une modification dans l'amplitude de la courbe. Même au moment de l'accélération maxima du pouls, sa régularité a persisté, et les quelques différences d'amplitude trouvées entre les tracés sont entièrement attribuables aux variations de pression de l'appareil.

Dans ces observations, les symptômes ont commencé à se montrer environ 20 minutes après l'absorption. Le maximum d'action se produisant au bout d'une heure à peu près, et 4 à 5 heures après, il ne restait plus qu'un sentiment de fatigue bientôt dissipé.

Faisons remarquer qu'après l'administration de la spartéine on la retrouve rapidement dans les urines, le rein semblant la voie d'élimination de l'alcaloïde, qui paraît sortir de l'organisme sans être modifié du moins dans sa majeure partie. Cette rapidité d'élimination suffit à expliquer comment des doses non toxiques (2,5 et 5 centigrammes) peuvent être données à des lapins ainsi que nous l'avons fait pendant une série de 10 jours sans provoquer d'accidents comme on en observe à la suite de l'administration de la digitale qui, elle, s'accumule dans l'organisme. Nos résultats concordent sur ce point à ceux obtenus sur l'homme dans les cliniques de Paris et de Lyon.

Voici, pour terminer ce qui est relatif à l'action générale, un tableau donnant les doses employées par les auteurs et par

nous. Nous citons sous bénéfice de contrôle, les chiffres donnés par Fick et de Rymon, car déterminés avec une substance d'une pureté douteuse, ils doivent être un peu forcés.

	Dose toxique	Dose physiologique agissant sur le cœur
De Rymon	{ Grenouille..... 0.01 à 0.015	»
	{ Chien..... 0.60 à 0.80	»
Fick	{ Grenouille..... 0.006 à 0.010	0.004 à 0.006
	{ Chat..... 0.15	»
	{ Lapin..... 0.18	»
	{ Chien (taille moyenne). 0.16	»
Laborde	{ Cobaye..... 0.050 à 0.060	0.020 à 0.025
	{ Chien (7 à 8 kil.)..... 0.60	0.01
	{ Chien (nouveau né)... 0.05	»
	{ Lapin.....	0.025
Garand	{ Grenouille..... »	0.001
	{ Chien..... »	0.10

Nous avons trouvé :

	Dose toxique	Dose physiologique agissant sur le cœur
Grenouille.....	0.005 à 0.010	à partir de 0.001
Lapin.....	0.10 à 0.15	0.01 environ.
Cobaye (petite taille)...	0.020 à 0.050	moins de 0.01

PREMIÈRE PARTIE

ACTION SUR LES TISSUS

Nous venons de voir, à propos de l'action générale, que la seconde période de l'intoxication est caractérisée par l'absence complète des mouvements volontaires. Cette paralysie pouvant tenir à une action, soit centrale soit topique, et portant dans ce cas, ou sur le nerf moteur ou sur le muscle, nous avons repris l'étude de la spartéine au point de vue de son influence sur les tissus, afin de pouvoir donner à la fin de notre travail une interprétation aussi complète que possible de l'action de l'alcaloïde.

CHAPITRE I

ACTION SUR LE TISSU MUSCULAIRE

Aucun des auteurs qui ont étudié ce poison n'ont sérieusement recherché les modifications que pouvait subir l'excitabilité musculaire, indépendamment de toute influence nerveuse. Fick ne parle que de l'action de la spartéine sur le nerf moteur ; nous retrouverons ses résultats à ce propos.

De Rymon dit que le tissu musculaire soumis à l'action de la spartéine ne subit de modification ni dans sa coloration ni dans sa striation. Pour ce qui est relatif à son excitabilité, il a seulement cherché si elle était conservée ou abolie. Plongeant des muscles dans une solution de sulfate de spartéine, il a trouvé, après un quart d'heure de contact, que l'excitabilité persistait. De même, chez tous les animaux ayant succombé à l'intoxication, le muscle répondait à l'excitation électrique.

Nous avons répété ces expériences, mais en employant des grenouilles curarisées afin de nous mettre à l'abri de toute influence due à l'intervention du système nerveux, et comme lui nous sommes arrivé à ce résultat que toujours le muscle soumis à l'action de la substance reste contractile. Mais l'excitation comparative de deux muscles jumeaux, l'un soumis à l'action de la spartéine, l'autre sain, pris sur la même

grenouille nous a permis de conclure à un affaiblissement très notable de cette excitabilité ; car on observe que des excitations, suffisantes pour amener une réaction du côté du muscle sain, doivent pour en provoquer également une sur le second, être singulièrement augmentées d'intensité tout en produisant un effet moindre.

Nous voyons donc que jamais la spartéine ne paralyse complètement le muscle, qu'elle agisse par action générale, ou qu'elle soit appliquée localement. Mais en dehors de cette constatation pure et simple de la non-paralysie du muscle, il restait à chercher si sa contractilité ne subissait pas de modification en plus ou en moins dans son amplitude ou dans sa hauteur ; si l'influence de la fatigue était la même sur les deux muscles ; en un mot si la courbe du raccourcissement était identique ; enfin s'il n'y avait rien de changé dans le temps perdu du muscle, ou dans sa propriété d'entrer en tétanos quand le nombre des interruptions est assez fréquent.

Voici comment nous nous y sommes pris pour étudier l'action de la spartéine sur le tissu musculaire ; nous donnons d'abord le manuel opératoire, nous exposerons ensuite les résultats.

1^{re} Série. — 1^o Sur une grenouille curarisée, nous avons commencé par prendre d'abord le graphique de la contraction du muscle normal jusqu'à ce que la fatigue réduisît la hauteur de sa courbe presque à zéro ; puis ayant fait une injection de 0,005 de sulfate de spartéine, nous avons pris de même, un quart d'heure après, le tracé de la contraction de l'autre jumeau.

2^o Une grenouille étant curarisée, on liait l'iliaque primitive d'un côté et après une injection sous-cutanée de 0,005 de spartéine, on prenait au myographe double le tracé comparatif de la contraction des deux muscles ; la même expérience a été répétée avec une dose de 0,010.

Voulant rechercher si, en dehors de son introduction dans

la circulation et mise en contact direct avec le muscle, la spartéine agissait mieux, nous avons fait la série d'expériences suivantes.

2^e Série. — Opérant toujours sur des grenouilles curarisées, nous avons une première fois lié l'iliaque comme précédemment et injecté ensuite dans le bulbe aortique 1 gramme environ de solution de spartéine à 1 0/0. Une seconde fois, après avoir lié l'aorte, nous avons injecté sous la peau, qui recouvre l'un des jumeaux, 1 centigramme environ de sulfate de spartéine, puis nous avons sectionné circulairement la peau et les parties molles de la cuisse, afin d'éviter la diffusion du poison. Enfin, détachant les deux jumeaux d'une grenouille curarisée, nous plongeons, l'un dans une solution de spartéine à 1 0/0, l'autre dans une solution de chlorure de sodium à 0,75 0/0, et nous prenons le tracé.

Dans toutes ces expériences, nous nous sommes servi comme excitant du courant continu fourni par 4 éléments de Gaiffe.

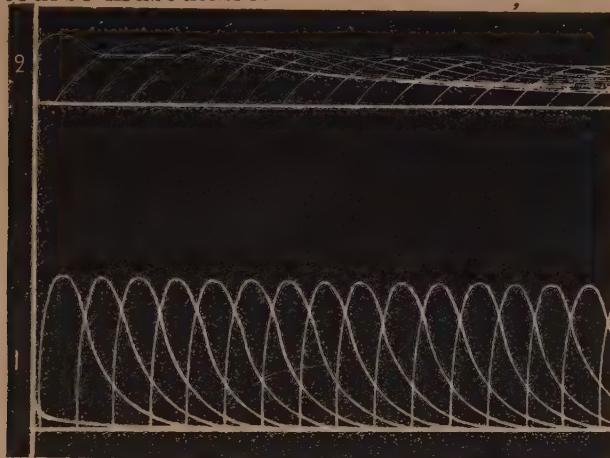
VOICI NOS RÉSULTATS :

Dans la première série d'expériences, en employant une dose de 0,005, nous n'observons pas grand changement dans la courbe, mais la régularité, qui est parfaite au début, disparaît bientôt, et nous voyons la hauteur des contractions varier sans raison. Et alors que la fatigue a amené le muscle à ne plus tracer qu'une ligne à peine ondulée, nous voyons surgir à intervalles inégaux des contractions plus énergiques que ne peuvent expliquer les variations qui pourraient survenir dans l'intensité du courant et qui, d'ailleurs, n'ont pas été rencontrées sur le tracé pris dans les mêmes conditions avec le muscle de l'autre patte.

A doses toxiques de 0,01 et plus, nous obtenons une modification de la courbe que nous retrouverons à l'application topique de l'alcaloïde et que sa constance nous permet de con-

sidérer comme caractéristique de son action sur le muscle. Voici en quoi elle consiste :

Si on prend le tracé immédiatement après l'injection de l'alcaloïde et avant que l'absorption ne soit complète, on retombe dans le cas précédent, et on retrouve les irrégularités dont nous venons de parler. Si au contraire, on attend un quart d'heure environ pour que l'action soit parfaite ou si on continue à exciter le muscle pendant que l'absorption se fait, voici ce que l'on observe relativement aux caractères présentés par la courbe musculaire.



Grenouille curarisée. Cour. continu.— (1) Muscle sain (artère liée).— (2) Muscle spartéinisé (0,01, injection dans l'aorte).

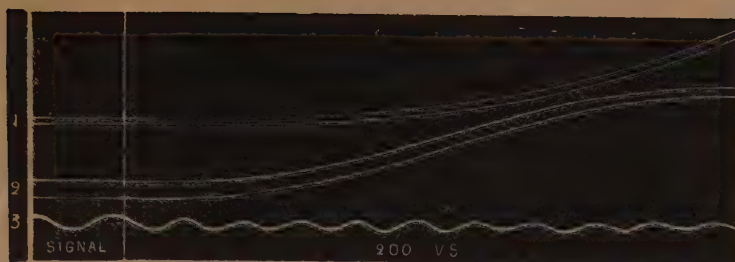
Tout d'abord un coup d'œil d'ensemble sur la ligne de hauteur des contractions du muscle spartéinisé, fait voir clairement que celle-ci baissant avec une rapidité qui est bien loin d'être comparable à la diminution produite par la fatigue sur le muscle du côté opposé, dénote une intervention beaucoup plus précoce de ce facteur du côté intoxiqué. Si, passant à l'analyse de la courbe, on examine les caractères comparés des lignes d'ascension et de descente sur les tracés fournis par les deux muscles, voici ce que l'on constate : à mesure que la hauteur de contraction diminue, la ligne

d'ascension devient de plus en plus oblique, l'angle qui la réunit à la ligne de descente devient de moins en moins aigu et est bientôt remplacé par une courbe très arrondie. qui lui fait rejoindre insensiblement la ligne de descente. Celle-ci qui, au début, avait à peu de chose près les caractères observés sur le muscle normal, présente par la suite les modifications les plus grandes ; elle s'allonge de plus en plus, devient très oblique et le muscle met si longtemps à revenir à sa longueur primitive, que sur certains de nos tracés, on peut voir cette ligne de descente ne rejoindre la ligne des abscisses, qu'au moment où le cylindre a fait presque un tour complet, c'est-à-dire environ une minute après l'excitation.

Dans la série d'expériences où nous avons appliqué le poison localement, soit directement sur le muscle, soit par l'intermédiaire des vaisseaux, nous avons trouvé ces mêmes caractères au graphique de la contraction musculaire ; en outre l'énergie de la contraction paraît, d'après les tracés, avoir été considérablement diminuée et l'excitabilité disparaît encore plus vite que dans les précédentes expériences. Faisons remarquer aussi que, maintes fois, au commencement de celles-ci, nous avons retrouvé les irrégularités signalées plus haut.

Les expériences relatives à la tétanisation du muscle ne nous ont donné aucun résultat. Tant que le muscle spartéinisé est excitable, on peut le faire entrer en tétanos tout aussi bien que le muscle normal.

La mesure du temps perdu, c'est-à-dire de la période d'excitation latente du muscle, mesurée sur des tracés obtenus avec l'appareil de Frédéricq, nous a montré une augmentation considérable de cette partie de la courbe, qui, déjà plus allongée que de coutume au début de l'expérience, se prononce de plus en plus à mesure que l'on prend des tracés, comme d'ailleurs on était en droit de l'attendre, étant donné la rapide intervention de la fatigue constatée plus haut.



Retard de la contraction musculaire sur l'excitation (Appareil Frédéricq). Grenouille curarisée. — (1) Muscle sparteinisé (0,01 en injection générale, tracé pris 1¹/₄ d'heure environ après l'injection). — (2) Muscle sain.

Nous concluons donc à propos de l'action de la spartéine sur le muscle que :

1° On n'a jamais de disparition d'emblée de l'excitabilité musculaire, mais elle est considérablement diminuée, comme le prouvent l'abaissement graduel et rapide de la hauteur des contractions et la plus grande intensité d'excitation nécessaire pour les provoquer.

2° Allongement remarquable de la ligne de descente dû à une diminution de l'élasticité du muscle ;

3° Augmentation considérable de la durée de la période d'excitation latente ;

4° Pas de modification relative à la téτανisation du muscle.

CHAPITRE II

ACTION SUR LES NERFS

1° *Nerfs moteurs.* — Sur les nerfs moteurs, Fick dit avoir trouvé que la spartéine agit comme affaiblissant d'abord, puis comme paralysant leur excitabilité. Déjà avec de faibles doses de 2 à 4 milligrammes, il obtint un affaiblissement de l'excitabilité nerveuse, et avec des doses de 8 à 11 milligrammes, de très forts courants ne pouvaient plus déterminer que de faibles contractions des muscles qui servent à la marche et enfin restaient complètement sans action. Nous ne pouvons nous expliquer comment Fick a pu trouver cette paralysie que personne n'a rencontrée après lui et qui est en contradiction complète avec ce qu'il dit plus haut, quand traitant de l'action générale, il attribue la mort à l'arrêt de la respiration, dû à une action centrale; " car les nerfs moteurs qui, sitôt après la mort, furent éprouvés avec un courant d'induction, ne montrèrent aucun amoindrissement de leur excitabilité électrique. "

De Rymon n'a jamais trouvé de disparition de l'excitabilité nerveuse chez les animaux ayant succombé à l'intoxication; les nerfs trempés dans la solution réagissent sous la pince de Pulvermacher, et enfin l'examen microscopique ne lui montre aucune altération de la fibre nerveuse.

Comme lui, chez tous les animaux ayant succombé à l'intoxication par la spartéine, nous avons trouvé les nerfs moteurs excitables; et après avoir repris sur des grenouilles non curarisées, mais dont la moelle était détruite, la série d'expériences que nous avons faites à propos du muscle, nous avons dû conclure qu'il ne nous était pas même permis d'admettre un affaiblissement de l'excitabilité du nerf. Dans ces cas, nous avons retrouvé à la courbe de la contraction musculaire les caractères qu'elle nous avait présentés, à l'excitation directe du muscle, mais rien autre chose.

2° *Nerfs sensitifs*. — Sur les nerfs sensitifs nous n'avons non plus trouvé aucune action. En répétant l'expérience de Claude Bernard faite à propos du curare, à savoir l'isolement du train postérieur par une ligature embrassant toutes les parties molles moins les nerfs, et en faisant l'injection dans le train antérieur, nous avons trouvé celui-ci sensible à l'excitation électrique et à l'application des acides tant que l'animal pouvait réagir. Au reste, ce n'est que dans la période tout à fait ultime de l'empoisonnement et alors que les centres sont complètement paralysés, qu'on observe l'insensibilité de l'œil chez les animaux qui doivent succomber.

Sur les nerfs tant centrifuges que centripètes, la spartéine ne nous a donc semblé avoir aucune action. Nous ne disons rien ici des pneumogastriques dont nous parlerons à propos du cœur.

DEUXIÈME PARTIE

ACTION SUR LES APPAREILS

CHAPITRE I

ACTION SUR LA CIRCULATION

C'est l'action de la spartéine sur le fonctionnement du cœur qui a donné l'idée d'introduire cet alcaloïde dans le domaine thérapeutique, c'est donc à l'étude de ce mode d'action que nous donnerons le plus de développement. Nous divisons cette étude en deux parties, dans la première nous examinerons quelle est l'action sur le cœur de la grenouille, dans une seconde ce qu'on observe chez les animaux à sang chaud.

1° *Sur le cœur de la grenouille.* — *Fick*, opérant avec des doses de 4 à 6 milligrammes, trouve une diminution dans la fréquence des battements cardiaques. Cette diminution qui peut être du tiers du chiffre normal atteint son maximum une heure ou deux après l'injection. De plus, il a remarqué que sous l'influence de la spartéine la systole du cœur perd

en force ; en effet son tissu qui à l'état normal se décolore en chassant le sang renfermé dans ses sinus conserve bientôt après l'administration du poison une teinte rougeâtre même pendant la systole. Enfin l'action de la spartéine une fois produite la répétition des mêmes doses n'augmente pas sensiblement l'effet.

Recherchant l'influence de l'innervation sur ces phénomènes, il trouve que la section des Vagues avant l'injection, n'empêche pas leur apparition. Sur l'animal intoxiqué il note une rapide diminution puis une disparition complète de l'excitabilité électrique des pneumogastriques ; ce résultat est confirmé par les expériences dans lesquelles il a employé la méthode des empoisonnements doubles, qui lui ont démontré que la spartéine empêche complètement l'action des poisons excitant comme la muscarine le centre modérateur cardiaque.

Dans certains cas aussi, il a pu constater que l'excitation des pneumogastriques, au début de leur paralysie, produisait une accélération des systoles cardiaques au lieu de l'arrêt diastolique habituel. Cette action, analogue à celle de la nicotine, ne se présente cependant pas avec la même constance qu'avec cet alcaloïde, sans qu'on puisse trouver de raison expliquant la non apparition de ce phénomène.

De Rymon, dans ses conclusions, dit que « les battements du cœur, accélérés à la première période, ralentis à la seconde, finissent par ne plus donner qu'une ondulation insensible et par disparaître à leur tour quelque temps après la respiration ».

Nous ne trouvons dans sa thèse que deux observations (Exp. 4 et Exp. 10) faites sur des grenouilles, l'une avec un centigramme de spartéine en solution alcoolique, l'autre avec 1,5 centigramme de sulfate en solution aqueuse. Dans ces deux cas, il a un ralentissement qui est produit sur la première grenouille au bout d'un quart d'heure (18 pulsations au

lieu de 43) ; sur la seconde, il trouve au bout de trois quarts d'heure le chiffre des systoles tombé de 42 à 8. Quant à l'influence de l'innervation, il ne la cherche pas.

Laborde a noté le ralentissement trouvé par *Fick* et de *Rymon*, mais il le dit précédé d'une accélération très nette, et en étudiant les tracés pris au cardiographe direct, il accuse une augmentation triple de hauteur et d'amplitude de la courbe de contraction « dont la ligne d'ascension presque droite était l'indice d'une force et d'une instantanéité d'impulsion exceptionnelles ». De plus, il fait remarquer la persistance remarquable qu'acquiert le fonctionnement du cœur chez les animaux spartéinisés à tel point qu'une grenouille intoxiquée lui aurait donné trois jours après sa mort un tracé peu différent dans sa forme comme dans son amplitude du graphique normal. Rapprochant ses observations faites sur la grenouille de celles faites sur les mammifères, il conclut à une action centrale, mais fait quelques réserves à cause de la persistance même du rythme du cœur longtemps après la mort de l'animal ; il entrevoit à ce propos une action possible sur la fibre cardiaque ou sur les ganglions auxquels il faudrait même supposer une survie exceptionnelle.

Garand apporte un élément nouveau qui nous servira pour l'interprétation de l'action de l'alcaloïde, c'est la diminution rapide de la tonicité du cœur de la grenouille sur lequel on applique de la spartéine, diminution qu'il a mesurée au moyen d'un manomètre introduit dans le ventricule et qui lui permettait d'enregistrer les variations de la pression intracardiaque. Au début, il a noté une augmentation de l'amplitude proportionnelle au ralentissement, puis ensuite un affaiblissement progressif et rapide du cœur, au point de ne plus obtenir qu'une ligne ondulée.

En résumé, nous voyons que tous les auteurs sont d'accord pour admettre un ralentissement du cœur chez la grenouille. *Fick* et de *Rymon* l'ont eu d'emblée. *Laborde* prétend l'avoir

vu précéder d'une accélération. Garand a le ralentissement mais avec perte de la tonicité. L'interprétation de cette action n'est pas tentée par Fick, qui constate simplement les faits. Laborde croit à une action centrale, mais en faisant des réserves sur une action topique possible, action que Garand se croit en droit d'admettre sur la fibre en présence de la perte de tonicité du muscle qu'il a constatée.

Nous avons repris toute l'étude de cette action dans une longue série d'expériences, nous allons exposer nos résultats en citant celles de nos expériences qui nous ont semblé caractériser le mieux l'action du poison, et dont nous donnerons le résumé au fur et à mesure que nous examinerons chacune des faces de la question.

Ce qui frappe à première vue chez la grenouille, c'est la persistance des battements du cœur. Sur un animal spartéinisé, on trouve constamment le cœur battant d'une façon régulière longtemps après la mort de l'animal. Moins heureux que M. Laborde, nous n'avons pas trouvé de grenouille qui, morte depuis trois jours et complètement desséchée, voulût bien nous donner un tracé peu différent du graphique normal. Nous donnons les expériences suivantes qui démontrent une persistance singulière de cette contractilité, alors surtout que le muscle, maintenu sous la pince cardiographique et par conséquent exposé à l'air, s'était desséché d'un côté et devait, d'autre part, éprouver une fatigue certaine du surcroît de travail qu'exigeait de lui le déplacement des cuillers. —

1^{re} *Expérience*. — Injection de 0,001 de sulfate de spartéine. La grenouille est mise sous le cardiographe à cuillers à 9 heures et on prend le graphique du cœur jusqu'à 11 h. 30. L'appareil est remplacé à 1 heure, on prend un nouveau tracé. Vers 2 heures la grenouille est définitivement ôtée de dessous l'appareil. A 4 heures le ventricule s'arrête en diastole, l'oreillette continuant à battre rythmiquement.

2^e *Expérience*. — Une grenouille est mise sous le cardiographe à cuillers à 10 h. 15 ; on lui fait une injection de 0,01 de spartéine (dose toxique), en la laissant sous l'appareil et en enregistrant les contractions du cœur d'une façon continue. A 3 h. 45 on fait une seconde injection de même dose ; à 5 h. 5 le tracé a encore une amplitude et une hauteur remarquables sur un cœur soumis si longtemps à la pression des cuillers. La grenouille mise de côté est complètement paralysée, mais le cœur continue à battre régulièrement. Le lendemain matin on le trouve arrêté en diastole.

3^e *Expérience*. — A 9 h. 52, 1^{re} injection de 0,005 à une grenouille mise sous le cardiographe.

A 10 h. 30, 2^e injection de 0,005.

A 11 h. 20, 3^e " "

A 11 h. 50, 4^e " de 0,010

A 12 h. 50, 5^e " "

On continue à prendre le tracé jusqu'à 2 h. 45, le cœur ôté de dessous l'appareil continue à battre régulièrement un certain temps, puis s'arrête en diastole

Nous voyons donc que la spartéine, à quelque dose qu'on l'emploie, a pour effet de prolonger d'une façon tout à fait remarquable les contractions du cœur.

Nous ne parlons pas ici des modifications concomitantes de la courbe que nous allons seulement étudier à propos du second fait que l'on constate après l'injection de la spartéine et qui est le ralentissement.

Si nous examinons les tracés que nous ont fourni les grenouilles dont nous venons de parler et si nous comptons les soulèvements systoliques ligne par ligne, chaque ligne correspondant à un tour du cylindre, qui s'effectue à peu de chose près en une minute et qui d'ailleurs marche avec une vitesse constante, voici ce que nous devons constater.

1^{re} *Expérience*. — Grenouille spartéinisée à 0,001. Battements du cœur avant l'injection (9 heures matin) 31-33 par mi-

nute. Le tour suivant donne 36, sans qu'on ait arrêté l'appareil puis on a 37 à 39 contractions à partir du deuxième tour jusque 25 minutes environ après l'injection ; alors le nombre des pulsations reste à peu près fixe entre 35 et 37. Environ 1 heure après l'injection le rythme commence à se ralentir et le nombre des pulsations revient lentement au chiffre trouvé avant, puis lui devient inférieur en diminuant presque régulièrement d'une pulsation par minute ; à 11 h. 30 il n'est plus que de 25, à 2 heures après-midi le cœur remis sous l'appareil donne un tracé irrégulier, mais les contractions sont très ralenties, 14-10-7-4 par tour, puis enfin arrêt diastolique du ventricule, l'oreillette continuant à se contracter.

Faisons remarquer l'accélération obtenue ici au début et rapprochons en le fait observé par Fick, à savoir que quelquefois les fibres modératrices du vague étant paralysées son excitation accélère les battements.

2° *Expérience.* — Grenouille spartéinisée à dose toxique 0,01. Avant l'injection 45 à 47 battements du cœur. Immédiatement après, ralentissement graduel et régulier ; à 4 h. les battements du cœur sont tombés à 21.

3° *Expérience.* — Grenouille, doses toxiques répétées (en tout 3 centigrammes).

9 h. 45, 40 contractions par minute ; injection de 0,005, le cœur ne paraît pas influencé jusqu'à 10 h. 5, à partir de ce moment ralentissement graduel.

10 h. 23, 34 c., 2° injection de 0,005.

11 h. 10, 28 c.

11 h. 22, 30 à 32 c., 3° injection de 0,005.

11 h. 50, 32 c. 4° " de 0,010.

12 h. 50, 28 c.

1 h. 40, 25 c., 5° " de 0,010.

1 h. 50, 18 c.

2 h. 45, 15 c.

Dans les trois cas, nous avons donc observé un ralentisse-

ment ; avec la dose la plus faible (0,001) ; nous avons d'abord eu une accélération qui a duré presque une heure, avant que ne commençât le ralentissement, lequel a dès lors été graduel et a continué jusqu'au bout de l'expérience.

Dans les deux expériences suivantes, nous avons eu le ralentissement d'emblée, sans passer par l'accélération. La 3^e expérience nous mène à la même conclusion que Fick, à savoir que, le ralentissement une fois obtenu, on a beau augmenter la dose, l'effet est le même et ne semble pas sensiblement accru.

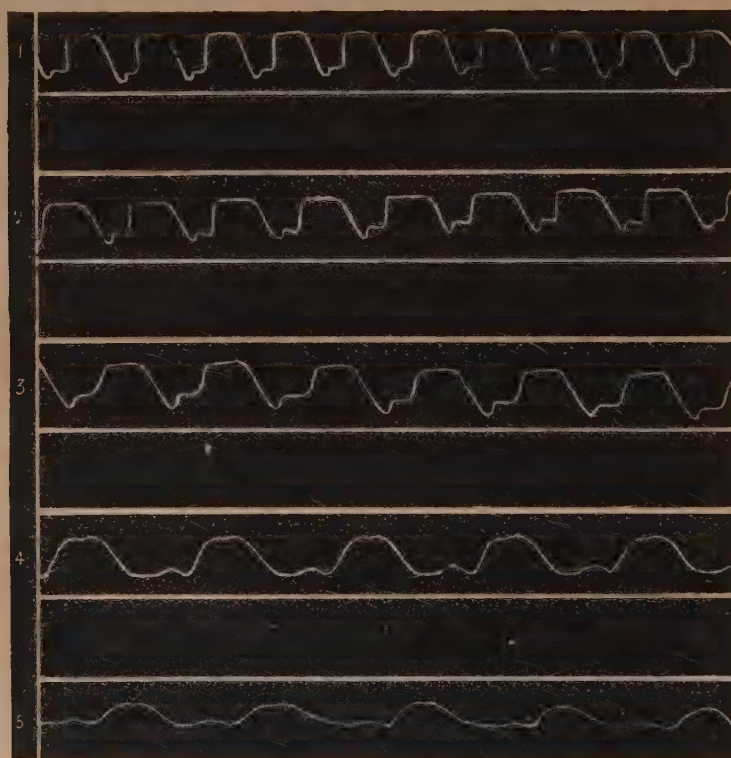
Relativement à la rapidité de l'action de la spartéine sur le rythme cardiaque, nous avons eu des résultats assez variables tenant à la lenteur de l'absorption chez un animal étroitement fixé sur une plaque de liège. La quantité d'eau dans laquelle était dissoute notre sel, nous a semblé devoir être en général en raison inverse de la rapidité que mettait l'action à se produire. Dans de nombreux cas, celle-ci nous a semblé presque immédiate. A faible dose le maximum d'action se produit environ une heure après l'injection ; dans ce cas, le chiffre des contractions se réduit aux $\frac{2}{3}$ du chiffre physiologique. Avec des doses toxiques, il tombe au tiers.

Persistance et ralentissement de la contraction du cœur, voilà donc les deux faits qui frappent à première vue. Si on passe à l'analyse de la courbe, que trouve-t-on ?

Laborde, sans dire quelle dose il a employée, constate sur des tracés qu'il n'a pas publiés « une augmentation au moins triple de hauteur et d'amplitude, la ligne d'ascension exprimant par sa quasi-rectitude une force et une instantanéité d'impulsion exceptionnelle. » Dans le nombre considérable de tracés pris par nous sur la grenouille, à doses excessivement variées, nous avons inutilement cherché cette augmentation au moins triple de la hauteur de la ligne d'ascension.

Voici ce que montrent nos tracés. Après un temps qui varie suivant la dose, alors que le ralentissement se produit, la ligne

indiquant la systole ventriculaire, reste droite comme avant l'injection. Jamais nous ne l'avons trouvée augmentée, si peu que ce fût en hauteur. La ligne de diastole est la première qui accuse l'action de l'alcaloïde, elle s'allonge et l'angle qui la réunit à la ligne de systole est plus ouvert, la courbe de l'oreillette n'étant pas encore modifiée. Plus tard, la ligne de systole ventriculaire devient moins verticale et rejoint la ligne de diastole par une courbe très arrondie, tandis que simultanément, l'oreillette modifie le tracé de sa révolution, mais en prolongeant également les deux temps. A ce moment, le ralentissement porte à peu près également sur toute la courbe. Plus tard, alors que le rythme est réduit au minimum, la ligne de diastole l'emporte encore une fois en longueur, et bientôt le tracé n'est plus constitué pour ainsi dire que par la ligne de diastole qu'interrompent à longs intervalles des courbes très arrondies, derniers restes de la systole.



Grenouille. Cardiographe de Marcy. — (1) Tracé normal. — (2) 10' après injection de 0,01 de sulfate de spartéine (dose toxique). — (3) 1 h. 30 après. — (4) 5 h. 30. — (5) 6 h. 30 après.

Sur tous nos tracés, on voit cet allongement graduel des courbes, cette obliquité de plus en plus grande des lignes d'ascension et de descente. Loin de voir augmenter la hauteur, on la voit diminuer lentement et peu à peu : et tout ce qu'on peut admettre, c'est qu'elle diminue moins vite que sur les tracés, pris dans les mêmes conditions sur des grenouilles non spartéinisées.

Ce n'est pas tout de constater cette action, il nous reste à l'interpréter. Fick a trouvé que chez la grenouille, *même avec des doses n'influençant pas sensiblement le rythme cardiaque*, la première action de la spartéine est de paralyser le pneumogastrique. Nous ne savons si Fick, dans ses expériences, a employé la méthode graphique, qui leur eût donné toute la rigueur désirable, ou s'il a employé de trop fortes doses pour avoir les mêmes résultats que nous, mais voici ce que nous avons constaté. Si on donne à une grenouille une dose supérieure à 2 milligrammes, on a presque immédiatement une inexcitabilité du pneumogastrique et un ralentissement assez tardif. Avec 5 milligrammes et plus, on a aussi cette inexcitabilité, mais on a d'emblée un ralentissement. Au contraire, avec des doses d'environ 0,001, plutôt moins que plus, suivant la grosseur des grenouilles qui servaient à l'expérience, nous avons trouvé que le rythme du cœur était toujours modifié dès que l'excitabilité du pneumogastrique était influencée par la spartéine. Si en effet, cette action sur le nerf est presque instantanée après l'injection, nous avons toujours eu simultanément à elle une accélération des battements du cœur. Encore qu'elle ne soit pas bien grande, elle est cependant démontrée clairement par nos tracés, et ce n'est que bien plus tard et pas constamment, qu'avec d'aussi faibles doses nous avons eu un ralentissement. (Expérience 1.)

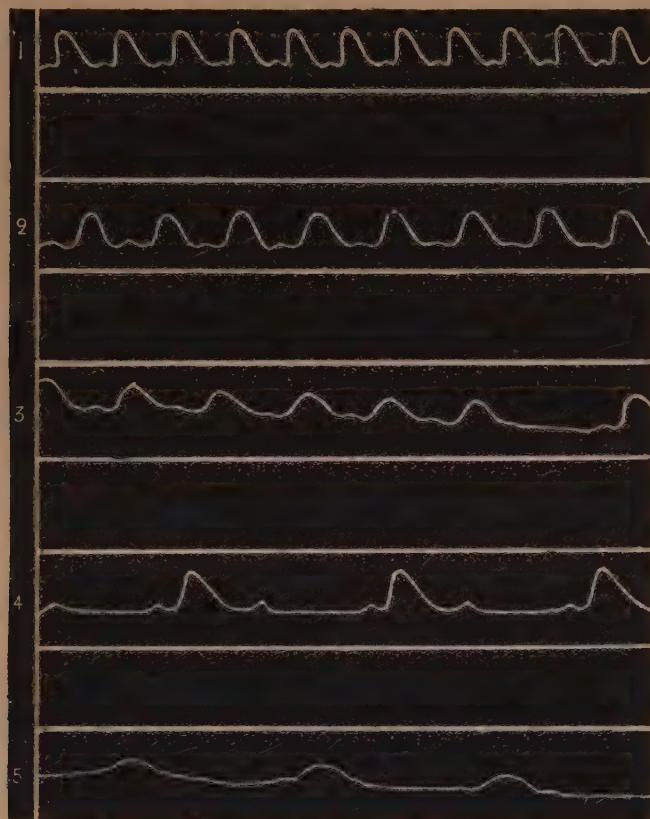
La spartéine paralyse donc tout d'abord les fibres modératrices du pneumogastrique en accélérant le cœur, et le ralentit seulement plus tard : ce n'est qu'avec de fortes doses qu'on

a de prime abord un ralentissement. Cette paralysie rapide et bientôt complète du pneumogastrique après l'injection, alors qu'antérieurement à l'intoxication, nous avons toujours éprouvé son excitabilité afin d'être certain de nos résultats, nous a amené à penser que le ralentissement du cœur était dû à autre chose qu'à une action centrale. En effet, chez la grenouille, où le pneumogastrique est le seul nerf fournissant au cœur, sa paralysie complète, en tant que conducteur des excitations, tant modératrices qu'accélératrices, implique l'exclusion de toute intervention centrale sur le rythme cardiaque dans les cas d'administration de la spartéine. D'ailleurs, en empêchant ces centres d'entrer comme facteurs dans le mécanisme du ralentissement, soit aux moyens de la section des deux pneumogastriques, soit en détruisant complètement moëlle et cerveau, nous avons toujours vu le ralentissement du cœur se produire après l'administration de la spartéine, mais jamais, dans ces cas, de faibles doses n'ont amené d'accélération.

Grenouille. — Section des deux pneumogastriques. — Le cœur, avant l'injection de 0,001 de sulfate, bat de 45 à 50 fois à la minute. Sitôt après l'injection, il tombe à 43, 42, 37 et enfin 30. On n'a pas mené l'expérience plus loin, puisque le fait cherché était démontré, à savoir le ralentissement sans accélération. Notons sur ce tracé des irrégularités dues à des arrêts diastoliques produits sans cause appréciable et analogues à ceux que Fick a signalés dans certains cas.

Grenouille. — Destruction des centres nerveux. — Avant l'injection, on a 54 contractions par minute ; après l'administration de 0,005 de sulfate de spartéine, le nombre diminue, tombe immédiatement à 50, puis graduellement décroissant, il est réduit, au bout d'une heure, à 18 pulsations à la minute. Ici encore, nous devons noter des arrêts du ventricule en diastole, tandis que l'oreillette continue à se contracter régulièrement. Nous avons aussi, en certains endroits, un dédouble-

ment de la contraction du ventricule dont la vraie systole est précédée d'une petite contraction, comme si la systole, qui commençait, avait été arrêtée tout à coup et n'avait pu se faire complètement qu'après.



Grenouille. Cardiographe à cuillers. Destruction des centres nerveux. — (1) Tracé avant injection. — (2) 10 minutes après injection de 0,005 de sulfate. — (3) 1¼ d'heure après. Arrêts en diastole. — (4) 1½ heure après : dédoublement de la systole ventriculaire. — (5) 1 heure après.

Restait maintenant à savoir si l'action modératrice était due à une excitation du système ganglionnaire intracardiaque modérateur ou à une influence topique sur la fibre musculaire. Nous avons tenté d'éclaircir ce point de la question au moyen de circulations artificielles. Une grenouille de forte taille, dont on détruit les centres nerveux, est préparée de la même façon que pour donner le tracé cardiographique. Le

cœur mis à nu, on introduit une canule de calibre presque capillaire dans la veine cave inférieure, et on la fixe par une ligature sans intéresser le sinus. Une des branches de l'aorte étant liée, on introduit une canule dans l'autre et on la fixe par une ligature posée sur le bulbe. Ceci fait, on peut séparer le cœur des parties qui l'environnent et le laisser en place, ou bien le détacher complètement et le fixer sur une plaque de liège au moyen d'épingles implantées dans les lambeaux du péricarde. La canule inférieure est alors mise en communication avec un récipient à large surface renfermant le liquide destiné à entretenir la circulation artificielle et un peu plus élevé que le cœur en expérience. Pour plus de simplicité, nous nous sommes servi d'une solution de chlorure de sodium à 0,75 0/0 comme le recommande Burdon Sanderson au lieu de sérum frais. La spartéine était alors ou bien injectée goutte à goutte au moyen d'une seringue de Pravaz, piquée dans le tube en caoutchouc qui reliait la canule afférente au réservoir, ou bien versée directement dans celui-ci. Notre solution de spartéine était colorée avec un peu de carmin pour que nous puissions juger du moment exact où elle sortait par la canule efférente.

1^{re} *Expérience*. — Avec la solution de NaCl, on a de 18 à 25 contractions du cœur par minute. On ajoute au liquide de l'entonnoir la solution de sulfate de spartéine à 2 0/0. Dès qu'elle passe dans le cœur, il s'arrête en diastole.

2^e *Expérience*. — Avec NaCl, on a 20 à 21 contractions à la minute. En injectant 0,025 de spartéine en solution à 1 0/0 dans le tube de caoutchouc, on a un arrêt immédiat en systole, puis le cœur recommence à battre graduellement de plus en plus fort, puis régulièrement à 18 contractions par minute. Une deuxième injection n'amène pas d'arrêt, mais une accélération momentanée, suivie d'un ralentissement avec augmentation de la hauteur et de l'amplitude des systoles. Une troisième injection de même quantité ramène l'accéléra-

tion en faisant disparaître l'augmentation de la hauteur, puis arrête le cœur en diastole.

3^e *Expérience.* — Avec la solution de NaCl, c. 23 à 24. Une solution de spartéine à 1 0/0 est mise dans l'appareil, le nombre des battements tombe immédiatement à 21, puis à 18, puis à 16, avec irrégularité dans leur hauteur qui devient bientôt si faible que les contractions ne sont pour ainsi dire plus marquées sur le tracé, le cœur demeurant en diastole presque complète. En abaissant alors l'entonnoir pour diminuer la pression intracardiaque, les battements reprennent plus énergiques, mais toujours ralentis ; 18, puis 16, puis 14 contractions, puis arrêt diastolique.

4^e *Expérience.* — Le cœur avec la solution de NaCl bat de 40 à 44 fois par minute. La solution de spartéine à 1 0/0 étant mise dans l'appareil, le cœur, après quelques irrégularités, recommence à se contracter rythmiquement de 20 à 26 fois à la minute. On injecte alors 2 milligrammes de sulfate d'atropine dans le tube de caoutchouc, afin de paralyser les ganglions intracardiaques. Le cœur ne paraît pas influencé et continue à battre régulièrement, puis s'arrête en diastole.

De ces expériences, nous faisons dès à présent ressortir deux faits : à savoir que l'action de la spartéine sur le cœur se produit même alors qu'il est détaché de l'animal ; de plus, le muscle subit une modification de sa tonicité, de telle sorte que la pression du liquide de l'appareil qui, avant le passage de la spartéine, n'était que suffisante pour maintenir la circulation dans ses cavités, amène, après le passage du poison, une distension de celui-ci. On est alors obligé, pour continuer à avoir des contractions, d'abaisser immédiatement le réservoir. Ajoutons que dans la plupart de nos expériences, le cœur qui était devenu complètement passif et restait en diastole sous la moindre pression, recommençait à battre quand on l'ôtait de dessous l'appareil, mais restait considérablement ralenti.

Cette perte de la tonicité du muscle, constatée par Fick,

alors qu'il a vu qu'au moment des systoles la déplétion du cœur spartéinisé n'était plus complète, confirmée par les expériences de Garand sur la pression intracardiaque qui baisse jusqu'à atteindre zéro après l'application du poison sur le cœur, nous semble bien tenir à une action directe sur le muscle. En effet, elle s'observe malgré les injections d'atropine, qui doivent paralyser les ganglions intracardiaques, et longtemps après la mort, alors qu'il faudrait leur accorder une survie exceptionnelle. Si maintenant nous rapprochons ce fait de celui constaté sur le muscle dont le curare a paralysé les terminaisons nerveuses, à savoir la diminution rapide de son élasticité, et nous appuyant sur les doctrines qui attribuent au muscle cardiaque des propriétés identiques à celles du tissu musculaire en général, nous sommes en droit d'admettre que la perte de tonicité est due à une influence topique sur le muscle et non à une action sur les nerfs intrinsèques. Quelle est la nature de cette action ? Nous n'en savons rien, le microscope ne peut découvrir d'altération du tissu.

Nous croyons avoir dès lors en mains tous les éléments nécessaires pour l'interprétation de l'action de la spartéine : nous avons démontré que le ralentissement était indépendant de l'action centrale ; nos expériences sur la circulation artificielle viennent de nous faire conclure à une action directe sur le muscle qui perd sa tonicité.

Cette diminution de la tonicité suffit-elle à expliquer le ralentissement ? Nous croyons que oui : en effet nous savons que toute diminution de la pression périphérique amène une accélération et que toute augmentation de cette même pression ralentit le cœur. Si, chez la grenouille, on ne constate aucune diminution du calibre des capillaires, on doit admettre que la pression périphérique reste la même qu'avant l'intoxication, mais le muscle cardiaque ayant faibli, nous nous trouvons ramené au cas où la pression périphérique ayant augmentée, il doit y avoir ralentissement. Pour nous l'action modératrice

de la spartéine ne se produit donc qu'à la suite d'une modification des propriétés de la fibre et est consécutive à la rupture de l'équilibre qui existait entre la tonicité du cœur et la pression du sang contenu dans les vaisseaux.

Mais, en plus de cette action sur le muscle, nous avons une autre action de la spartéine; celle-là est d'origine centrale. C'est d'abord une paralysie du centre modérateur, sans que le centre accélérateur soit atteint, qui produit l'accélération observée dans notre première expérience et celle qu'a eue Fick en excitant les pneumogastriques à ce moment. Puis bientôt les nerfs accélérateurs à leur tour sont paralysés, et l'action sur le tissu musculaire prenant le dessus, le ralentissement se prononce de plus en plus. D'après nos expériences, nous nous croyons autorisé à admettre la simultanéité des deux actions sur le nerf et le muscle, et notre opinion se fonde sur ce fait, qu'avec de petites doses, alors que les fibres modératrices du vague sont paralysées, l'accélération est faible parce qu'elle est contrebalancée en partie par l'action produite sur le muscle, et qu'à hautes doses, le ralentissement est seul produit, à cause de la prédominance que prend de suite la perte de tonicité du muscle.

Le fait de la persistance du rythme cardiaque, quelle que soit la dose administrée, est plus difficile à interpréter et semble même quelque peu contradictoire à ce fait de la diminution de la tonicité musculaire. Nous ne saurions en dire le pourquoi, et nous répétons après Laborde, que « le cœur a reçu de l'action de la substance une impulsion de son activité touchant à la fois sa force et sa durée ».

Concluons donc que la spartéine produit sur le cœur de la grenouille :

1° Une persistance inexpliquée de la contractilité ;

2° Au début de l'intoxication à faible dose, une accélération par paralysie des centres modérateurs; plus tard, une paralysie des deux centres modérateurs et accélérateurs ;

3° Consécutivement à l'accélération, si on emploie de petites doses, d'emblée avec de hautes doses, mais constamment, un ralentissement du cœur dû à la diminution de la tonicité de cet organe sans variation de la pression périphérique.

2° ACTION SUR LE CŒUR DES MAMMIFÈRES

Fick a trouvé, sur le chien, après l'administration de la spartéine, que le nombre des battements du cœur augmentait jusqu'à la fin, et il a noté simultanément une diminution progressive, puis finalement une disparition complète de l'excitabilité du pneumogastrique.

De Rymon n'a pas apporté grande lumière sur ce point; ses observations, trop vagues et trop incomplètes, ne peuvent servir. Le tracé joint à sa thèse et pris sur un chien auquel il a injecté une dose toxique, semble indiquer une augmentation du nombre et de l'amplitude des contractions cardiaques.

Laborde a vu, sur un chien de 17 kilogrammes, l'injection intraveineuse de 0,01 de sulfate de spartéine augmenter la force et l'amplitude des contractions et les régulariser, tandis que l'hémodynamomètre de F. Franck n'accusait pas de variation notable de la pression sanguine, les pneumogastriques ne subissant pas non plus d'action à petites doses.

Garand, à faible dose, trouve sur le chien une accélération des systoles avec augmentation de la pression, diminution considérable de l'excitabilité des pneumogastriques, abaissement progressif de l'amplitude des pulsations. — A haute dose, on a les mêmes effets, sauf que la variation de la pres-

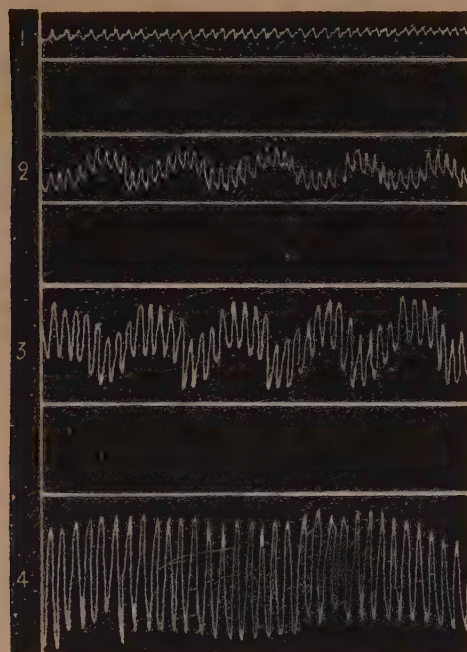
sion est peu accentuée. Garand, pour expliquer cette différence, admet que c'est un phénomène purement physique : « Le cœur, dont les battements sont très accélérés, a des diastoles très brèves, reçoit donc très peu de sang et en lance peu dans la circulation, par conséquent le niveau de la pression sanguine reste le même. Un cœur qui bat au contraire avec une vitesse modérée peut lancer plus de sang dans les artères, en sorte que la pression s'élève. Or, avec 1 centigramme, les contractions sont seulement doublées, avec 20 centigrammes, elles sont triplées de nombre. »

Nous avouons ne pas comprendre l'explication donnée par M. Garand. Son principe, admis pour le second cas, s'appliquerait également au premier ; et qu'on double ou qu'on triple le nombre des systoles, dans les deux cas on devrait trouver une baisse de pression, plus forte dans le 2^e cas que dans le premier, mais existant dans les deux. Nous reviendrons plus loin sur ce sujet.

Voici ce que nous avons constaté. Chez l'animal soumis à l'action de la spartéine, on trouve comme phénomènes objectifs, d'abord une accélération des battements du cœur, puis plus tard une régularisation avec ralentissement et renforcement du choc de la pointe.

1^{re} *Expérience.* — Nous donnons ici le graphique pris sur un petit cobaye, qui a succombé à l'injection d'une dose toxique (0,02). Les battements du cœur ont été enregistrés au moyen d'une épingle implantée dans le cœur, au niveau de sa pointe, et fixée au levier d'un tambour à transmission. Nous ne pouvons donc, d'après ceci, que juger du rythme des systoles et de leur régularité, en même temps que des déplacements de la pointe transmis à la tête de l'aiguille. Ce qui frappe, c'est l'amplitude que prennent ces oscillations en même temps que le cœur se ralentit de plus en plus ; phénomènes qui durent presque jusqu'au moment où le cœur s'arrête. Nous ne voulons, en somme, que confirmer, par cette

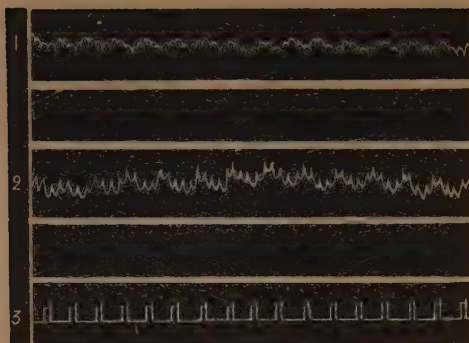
expérience, ce que nous avons constaté au moment de l'étude de l'action générale.



Cobaye. Dose toxique 0,02. Tracé pris au moyen d'une aiguille implantée dans le cœur et reliée à un tambour transmetteur. — (1) Tracé normal. — (2) 12' après l'injection. — (3) 25' après injection. — (4) 35' après injection.

2^e Expérience. — Lapin, faible dose. Pression sanguine prise dans la carotide avec l'appareil de Franck :

Cœur	Respiration	En 15"
47	12	'avant injection.
48	14	immédiatement après.
49	13	5' après.
50	12	10' après. L'amplitude des systoles paraît augmentée.
57	15	20' après.
49	12	25' après. Les systoles ont repris leurs premiers caractères.
46	12	30' après.



Lapin. Pression sanguine prise avec l'appareil de Franck. — (1) Tracé normal. — (2) Tracé 1¼ d'heure après l'injection de 0,01 de sulfate de spartéine. — (3) Interrupteur à seconde.

Pendant l'expérience, on n'a pas eu de variation appréciable de la pression ni de l'excitabilité des pneumogastriques.

3^e *Expérience.* — Gros lapin, forte dose non toxique (0,05) en injection sous-cutanée. Pression sanguine prise avec l'appareil Franck. 6' après l'injection, la pression sanguine, qui était restée constante jusque-là, baisse peu à peu pendant la diastole, la ligne des systoles montant au contraire un peu au-dessus de son niveau. C'est à ce moment qu'est constitué le rythme du cœur décrit par Laborde. (V. Archiv. de Physiologie, 3^e série, VII, p. 355).

Le tracé montre une hauteur de la ligne de systole tout à fait extraordinaire si l'on ne tient pas compte de l'abaissement de celle des diastoles. La ligne moyenne, au contraire, a baissé, la hauteur des systoles ayant peu gagné relativement à la descente des minima diastoliques ; on a en même temps une régularisation et un ralentissement étonnants ; ces phénomènes ont été auparavant précédé d'accélération. Ce rythme, avec la dose donnée, n'a guère persisté au-delà d'une heure ; puis peu à peu la chute diastolique a diminué de profondeur, et la ligne des minima revenant peu à peu à son premier niveau, le graphique reprend les carac-

tères qu'il avait avant l'injection. Pendant tout le temps de l'expérience, les pneumogastriques sont restés excitables; mais on a dû rapprocher les bobines du chariot de Dubois-Raymond, de façon à ce qu'elles commencent à se couvrir, alors qu'avant l'injection, un écartement de 12 millimètres, donnait déjà une excitation suffisante.

4° *Expérience.* — Même disposition que pour la première. Cobaye. — Section des deux pneumogastriques. — Dose toxique (0,05).

Nous avons les mêmes phénomènes d'augmentation des mouvements d'oscillation de l'aiguille et de régularisation, mais le ralentissement est moindre.

5° *Expérience.* — Gros lapin Dose toxique (0,15) en injection intraveineuse dans la jugulaire. Pression sanguine avec l'appareil de Franck.

Sitôt l'injection de cette dose massive, nous avons les grandes oscillations de la colonne mercurielle que nous avons trouvées dans la 3° expérience. Ici, nous n'avons pu constater d'accélération; le ralentissement, s'est produit d'emblée, tandis que les vagues réagissaient à peine sur le cœur, en amenant un court ralentissement, même avec le maximum d'intensité d'un courant induit, fourni par l'appareil à chariot. De plus, la pression sanguine a baissé d'une façon graduelle et la mort est arrivée en moins de 12 minutes, la ligne très oblique de la pression étant interrompue à longs intervalles par des soulèvements systoliques qui disparurent bientôt.

De ces expériences, nous devons conclure qu'on a chez les mammifères :

1° Avec de faibles doses, accélération, pas de variation de la pression ni de l'excitabilité des vagues;

2° Avec de hautes doses, accélération, puis ralentissement avec baisse de la pression; les pneumogastriques sont moins excitables;

3° A dose massive, ralentissement primitif avec chute gra-

duelle de la pression. Inexcitabilité presque complète des pneumogastriques ;

4° Dans tous ces cas, augmentation des oscillations de la colonne mercurielle correspondantes aux battements du cœur.

L'interprétation de ces résultats nous semble être celle-ci. L'accélération des systoles est due à une paralysie du centre modérateur, paralysie qui n'est complète, il est vrai, que lorsqu'on a administré de fortes doses, mais qui commence avec de beaucoup moindres, puisque l'on doit, dans ces cas, augmenter l'intensité du courant excitateur, pour produire l'effet constaté avec de moins fortes secousses avant l'injection.

Le ralentissement est produit non pas par action sur les centres bulbaires, comme l'a cru Laborde, puisque ceux-ci sont les premiers qui voient leur influence sur le cœur diminuer après l'intoxication, et que la section des pneumogastriques antérieure à l'injection n'empêche pas le ralentissement de se montrer. Il est une conséquence de ce fait qui lui est toujours concomittant, à savoir l'abaissement de la ligne des minima diastoliques. Nous avons vu que chaque fois qu'on a le ralentissement, celle-ci s'abaisse comme si, pendant son repos, le cœur spartéinisé se laissait distendre mieux que normalement par le sang qui y afflue. Si la dose n'a pas été trop forte, la systole fait remonter le mercure au niveau habituel de la ligne des maxima ; si elle a été suffisante, la ligne des maxima baisse parallèlement à celle des minima, et l'ensemble de la ligne de pression baisse graduellement. Le ralentissement est donc dû à ce que le cœur, se laissant mieux remplir par le sang, doit mettre plus de temps à le chasser dans les vaisseaux, et par conséquent accomplit moins vite les deux temps de sa révolution.

Pourquoi le cœur cède-t-il à la pression du sang mieux qu'avant l'injection ? Avons-nous affaire ou à une action sur ses centres modérateurs intrinsèques, ou sur sa fibre musculaire ?

Il nous est plus difficile d'éliminer chez les mammifères l'intervention du système automoteur du cœur. Mais d'après les résultats obtenus chez la grenouille, d'après l'action de l'alcaloïde sur le centre modérateur bulbaire, nous ne croyons pas pouvoir admettre que la spartéine excite le centre modérateur intrinsèque alors qu'elle paralyse les centres bulbaires. Nous devons donc ici encore supposer une action directe sur le muscle cardiaque, action qui a pour résultat de diminuer sa tonicité de sorte qu'il cède peu à peu sous la pression de la colonne sanguine et se laisse distendre passivement. Au début il peut encore réagir, et à chaque chute de la hauteur du mercure correspond une ascension au moment de la systole ; on a alors le ralentissement avec grandes oscillations ; mais plus tard, il revient moins sur lui-même et les oscillations diminuent, tandis que la pression baisse peu à peu. Ce n'est pas parce qu'il y a eu augmentation de l'obstacle, à la périphérie, que le cœur fléchit, puisque Laborde a trouvé dans le tracé manométrique pris sur les deux bouts de l'artère des modifications identiques qui l'ont fait conclure à une action centrale. Comme lui, nous admettons que cette action porte sur un centre, mais ce n'est pas sur le centre modérateur que nous la trouvons, c'est sur l'organe central de la circulation considéré en tant que muscle.

Ceci d'ailleurs s'accorde avec ce que nous savons de l'influence qu'a, sur le rythme du cœur, la résistance qu'il doit surmonter. Plus la pression est forte, plus il est ralenti ; plus elle diminue, plus il est accéléré. Ici, l'obstacle reste le même, mais l'énergie du muscle a faibli et le ralentissement est dû à la rupture de l'équilibre qui existait entre le muscle et la résistance qu'il avait à vaincre.

Nous avons donc expliqué le fait du ralentissement ; nous avons montré qu'il était toujours simultané à l'abaissement de la ligne des minima sans augmentation, mais bien au contraire avec diminution de l'énergie des systoles. Il nous

reste à chercher à quoi la spartéine doit d'être considérée comme le métronome du cœur. Chez les chiens et les cobayes, animaux très impressionnables, dit Laborde, on constate, en prenant le tracé cardiographique, de nombreuses irrégularités qui disparaissent complètement chez l'animal spartéinisé. Étant donné l'action déprimante qu'exerce la spartéine sur les centres nerveux, et celle que nous venons de constater sur le muscle cœur, nous croyons facile d'expliquer cette disparition d'irrégularités dues à la trop grande impressionnabilité de l'animal. D'une part, le centre a diminué d'activité, d'autre part, le muscle répond moins bien aux excitations qu'il reçoit puisque l'électrisation de ses nerfs doit être beaucoup plus forte pour provoquer une réaction. Ces deux facteurs combinés suffisent amplement à expliquer la régularité obtenue, puisque rien ne vient troubler les contractions que le cœur continue à produire rythmiquement par suite de propriétés inhérentes à son tissu.

Nous n'avons pas à expliquer la survivance fonctionnelle du cœur après les autres organes, en particulier après ceux de la respiration ; nous ne le pourrions, pas plus que nous ne l'avons pu chez la grenouille. Au reste, elle est ici peu marquée, les contractions du cœur étant plus dépendantes de l'influence nerveuse ; quand celle-ci a disparu complètement, elles ne lui survivent guère.

Nous devons donc admettre que la spartéine agit chez les mammifères :

1° Comme paralysant l'action des centres modérateurs en agissant directement sur eux, puisque la transmission des excitations du pneumogastrique au cœur se fait presque jusqu'au moment de la mort, tout comme par les autres nerfs ;

2° En diminuant la contractilité du muscle, comme elle l'a fait pour les muscles du squelette, et en amenant ainsi un ralentissement du rythme.

Chez l'homme, nous avons vu, à propos de l'action générale, que le cœur était accéléré sans augmentation de l'amplitude du pouls. Nous n'avons pas à juger les résultats cliniques obtenus par G. Sée, mais nous pouvons dire que, malgré l'autorité de ce savant spécialiste, nous croirions singulièrement téméraire d'espérer calmer une attaque d'asystolie avec un tonique et un régulateur du cœur comme la spartéine.

CHAPITRE II

ACTION SUR LA SÉCRÉTION URINAIRE

La spartéine n'augmentant ni la pression sanguine, ni l'énergie contractile du cœur, ne pouvait agir sur la sécrétion urinaire qu'en tant qu'excitant directement la glande. Chez l'homme, on attribue l'action diurétique de la fleur du genêt, non pas à la spartéine, mais au glycoside qui l'accompagne, à la scoparine.

Deux lapins ont été mis en expérience et leurs urines recueillies exactement pendant 10 jours avant le commencement des injections, le régime étant maintenu absolument le même pendant tout le temps.

La moyenne quotidienne des quantités d'urines recueillies pendant ces dix jours a été pour le n° I de 252 grammes.

n° II de 262,5 "

On donna alors quotidiennement au n° I 0,05

au n° II 0,025

de sulfate de spartéine en injection hypodermique.

Les urines recueillies dans une série de 10 jours pendant lesquels les lapins avaient eu de l'alcaloïde nous donne les moyennes suivantes :

N° I — 187,5 grammes par jour.

N° II — 162 " "

Notons qu'un jour on a interrompu les injections sans que la quantité d'urine variât.

Ainsi donc la spartéine n'agit pas comme diurétique, nous devrions peut-être même conclure à une diminution de la quantité d'urine, mais il intervient ici d'autres conditions dont nous devons tenir compte, à savoir que dès qu'on commença les injections, les lapins ont laissé une notable partie de leur nourriture ; de plus l'accélération de la respiration qui est produite par les doses toxiques, doit augmenter sensiblement l'évaporation à la surface pulmonaire et retentir sur la quantité des urines.

Nos connaissances chimiques ne nous permettaient pas de tenter la recherche et le dosage d'un alcaloïde dans l'urine. Nous savons par les autres auteurs qu'on retrouve celui du genêt dans les urines ; nous n'avons qu'à faire remarquer la rapidité avec laquelle se fait l'élimination, puisque une dose assez forte de 5 centigrammes a pu être répétée dix fois sans qu'on eût d'accidents d'intoxications.

Nous n'avons pas pu non plus rechercher si quelques variations qualitatives se produiraient ; le temps nous a manqué pour faire ces recherches. Ajoutons que les lapins qui, pendant les dix jours qui ont précédé l'injection, avaient augmenté de poids, étaient, après la série d'injections qu'ils avaient subies, très amaigris. Le N° 1, intoxiqué avec 15 centigrammes de spartéine, a présenté les phénomènes généraux habituels, et à l'autopsie, on avait la congestion de tous les organes rencontrée sur les autres animaux sacrifiés de même, mais rien de plus.

CHAPITRE III

ACTION SUR LA RESPIRATION

De faibles doses produisent, d'après Fick, une accélération des mouvements respiratoires ; de hautes doses ont d'abord produit aussi cette accélération du rythme, puis à la dernière période de l'intoxication, la respiration se ralentit en reprenant plus de force et de profondeur, et elle s'arrête bientôt.

De Rymon la trouve, de prime abord, ralentie et plus superficielle.

De faibles doses (0,01) n'ont pas produit chez le lapin de modification appréciable, le chiffre des inspirations variant entre 11 et 15 par 15". Sur un cobaye, une dose toxique produit d'abord une accélération, les inspirations étant superficielles. Très tôt, après l'injection, on voit arriver des convulsions en expiration comme au début de l'asphyxie, lesquelles sont suivies d'une série d'inspirations plus profondes. Plus tard, et alors que l'animal est entré dans la période paralytique de l'empoisonnement, la respiration se ralentit en devenant plus profonde. C'est à ce moment que les pneumogastriques deviennent complètement inexcitables et que le cœur commence à se ralentir. Enfin, on n'a plus que quelques efforts inspiratoires intermittents et la mort se produit au milieu des convulsions.

Chez l'homme, nous avons vu l'administration de l'alcaloïde être suivie, dans certaines conditions de doses ou de susceptibilité individuelle, d'une accélération de la respiration avec sentiment de gêne dans la poitrine.

Cette action sur la respiration est, comme l'a constaté Fick, d'origine centrale, puisque nerfs et muscles sont excitables au moment de la mort. Le centre respiratoire est frappé en même temps que le centre modérateur cardiaque ; dès le début de l'intoxication, c'est sa paralysie qui amène la mort, l'arrêt de la respiration précédant celui du cœur.

CHAPITRE IV

ACTION SUR LE CERVEAU & LA MOËLLE

L'action sur les centres nerveux se laisse facilement déduire de l'action générale. Le premier effet du poison porte sur les centres modérateurs et coordonateurs ; chez les animaux, nous avons de l'ataxie, de l'hyperexcitabilité, avec accélération du cœur et de la respiration. Chez l'homme, ce sont les centres de la raison et de la volonté les premiers atteints, avec les centres modérateurs du cœur et de la respiration.

A la seconde période, tout le système central a ses fonctions abolies quand la dose est suffisante, considérablement diminuées quand elle est moindre. L'animal spartéinisé avec une quantité non toxique est plongé dans un état d'engourdissement qui rappelle le sommeil. La spartéine a donc jusqu'à un certain point des propriétés narcotiques. A quoi est due cette action ? Peut-être à une action directe sur la substance nerveuse, peut-être aussi à une modification dans l'irrigation de ces centres.

Nous avons vu plus haut qu'à l'autopsie le cerveau se trouve congestionné. Ce fait paraît dû à la stase sanguine produite par l'asphyxie, et nous n'en pouvons rien induire.

La moëlle n'est atteinte qu'après le cerveau, comme le prouve l'exaltation momentanée des réflexes qui suit l'injec-

tion, puis elle subit à son tour l'action déprimante du poison, et une fois sa paralysie obtenue, on ne voit plus se produire de convulsions par la strychnine. Cette non réaction à la strychnine est bien due à la paralysie centrale, puisque les nerfs excités à ce moment amènent une contraction musculaire.

Sur les centres nerveux, la spartéine agit donc comme poison paralysant d'abord les centres modérateurs, puis après les accélérateurs.

CONCLUSIONS

Nous n'avons qu'à résumer ici ce que nous avons déduit de nos résultats expérimentaux sur les tissus et les organes :

1° La spartéine n'a d'action topique démontrée que sur le muscle dont elle diminue les propriétés sans le paralyser jamais complètement. Peut-être a-t-elle une action directe sur la substance nerveuse des centres ? Nous ne pouvons ni l'affirmer, ni le nier ;

2° Pas d'action sur les nerfs sensibles ou moteurs ;

3° Elle agit sur le cœur en paralysant ses centres d'innervation, puis à un certain point, son muscle lui-même, comme elle l'a fait pour le muscle du squelette ;

4° Elle accélère, puis ralentit la respiration et amène la mort par asphyxie ;

5° Elle n'augmente pas la sécrétion urinaire ;

6° Son action sur les centres nerveux débute par le cerveau dont elle paralyse d'abord les centres modérateurs, et s'étend ensuite à la moëlle qu'elle paralyse la dernière.

Vu :

Nancy, le 3 juillet 1886.

Le Président de thèse,

A. CHARPENTIER.

Vu et permis d'imprimer :

Nancy, le 3 juillet 1886.

Le Recteur,

M. MOURIN.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Introduction	1
Division.	3
Chimie.	5
Historique	7
Action générale et doses.	9

PREMIÈRE PARTIE

ACTION SUR LES TISSUS

CHAPITRE I. — Action sur le tissu musculaire.	16
CHAPITRE II. — Action sur les nerfs.	22

DEUXIÈME PARTIE

ACTION SUR LES APPAREILS

CHAPITRE I. — Action sur la circulation.	25
1° Action sur le cœur de la grenouille	25
2° Action sur le cœur des mammifères.. . . .	41
CHAPITRE II. — Action sur la sécrétion urinaire	50
CHAPITRE III. — Action sur la respiration	52
CHAPITRE IV. — Action sur les centres nerveux.	54
Conclusions	56
